



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07K 5/075, A23L 1/236</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/17230</p> <p>(43) 国際公開日 2000年3月30日(30.03.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/04977</p> <p>(22) 国際出願日 1999年9月10日(10.09.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/264252 1998年9月18日(18.09.98) JP 特願平11/169419 1999年6月16日(16.06.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 味の素株式会社(AJINOMOTO CO., INC.)(JP/JP) 〒104-8315 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 網野裕右(AMINO, Yusuke)(JP/JP) 湯沢和子(YUZAWA, Kazuko)(JP/JP) 竹本 正(TAKEMOTO, Tadashi)(JP/JP) 中村良一郎(NAKAMURA, Ryoichiro)(JP/JP) 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 アミノサイエンス研究所内 Kanagawa, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 石田康昌, 外(ISHIDA, Yasumasa et al.) 〒222-0033 神奈川県横浜市港北区新横浜3丁目20番12号 望星ビル7階 加藤内外特許事務所 Kanagawa, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AU, BR, BY, CA, CN, CZ, HU, IL, IN, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, TR, UA, US, VN, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: N-ALKYLASPARTYLDIPEPTIDE ESTER DERIVATIVES AND SWEETENERS</p> <p>(54)発明の名称 N-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体及び甘味剤</p> <p>(57) Abstract Novel N-alkylaspartyl dipeptide ester derivatives (involving those in the form of a salt) such as N-[N-[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-3-methylbutyl]-L-α-aspartyl]-L-phenylalanine 1-methyl ester which are usable as excellent sweeteners. Because of having low caloric values and being superior in the degree of sweetness to the conventional ones, these derivatives make it possible to provide sweeteners, foods, etc. containing the same.</p>		

(57)要約

優れた甘味剤として使用することができるN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル等の新規N-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体（塩の形態にあるものを含む。）を提供する。

この誘導体は低カロリーであり、また従来品と比較して特に甘味度に優れており、これを含有する甘味剤や食品等の提供を可能とする。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LJ	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
HA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BF	ベルギー	GE	グルジア	LA	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BG	ブルガリア	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GM	ガンビア	MC	モナコ	TH	タイ
BR	ブラジル	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
CA	カナダ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
CF	中央アフリカ	HR	クロアチア	ML	マリ	TR	トルコ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CM	カメルーン	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IN	インド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IS	アイスランド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	IT	イタリア	NO	ノールウェー	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェッコ	KE	ケニア	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
		KR	韓国				

## 明 細 書

## N-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体及び甘味剤

技術分野

本発明は新規N-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体並びにこれを有効成分として含有する甘味剤及び甘味が付与された食品等の製品に関する。

背景技術

近年、食生活の高度化に伴い特に糖分の摂取過多による肥満及びこれに伴う各種の疾病が問題となっており、砂糖に替わる低カロリー甘味剤の開発が望まれている。現在、広汎に使用されている甘味剤として、安全性と甘味の質の面で優れているアスパルテームがあるが安定性にやや問題が残されている。国際特許WO 94/11391号公開公報には、アスパルテームを構成するアスパラギン酸の窒素原子上にアルキル基を導入した誘導体の甘味倍率が著しく向上することが記載されており、安定性の点でも若干の改善がみられたことが報告されている。この公報に記載されている化合物の中で最も優れているのはアルキル基として3,3-ジメチルブチル基を導入したN-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルであり、甘味度はシュクロースの10000倍と報告されている(2,5,10%のシュクロース溶液と比較)。3,3-ジメチルブチル基以外に20種類の置換基を導入したアスパルテーム誘導体が記載されているが、これらの甘味度は全て2500倍以下と報告されている。アルキル基として3-(置換フェニル)プロピル基を導入した誘導体も記載されており、その中で比較的甘味度が高い誘導体としてN-[N-(3-フェニルプロピル)-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルが甘味度1500倍、N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルが甘味度2500倍と報告されている。

。しかしこれらの誘導体の甘味度はN-[N-(3, 3-ジメチルブチル)-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの1000倍には及ばない。また、3-フェニルプロピル基の3位に更にメチル基を導入した構造である置換基、即ち3-フェニルブチル基をアルキル基として持つN-[N-[(RS)-3-フェニルブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの甘味度は1200倍と報告されており、3位にメチル基が導入されたことにより、N-[N-(3-フェニルプロピル)-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルに比べ若干甘味度が低下している。また、N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルのプロピル基の1位にメチル基を導入した構造であるN-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-(RS)-1-メチルプロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの甘味度は500倍と報告されており、1位にメチル基が導入されたことにより、著しく甘味度が低下している。更に、L-フェニルアラニン メチルエステル部分を他のアミノ酸エステルと置き換えた例としてN-[N-(3, 3-ジメチルブチル)-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-チロシン 1-メチルエステルが記載されているが、この誘導体の甘味度は4000倍と報告されている。このような状況下、甘味度に優れた低カロリー甘味剤の開発が求められている。

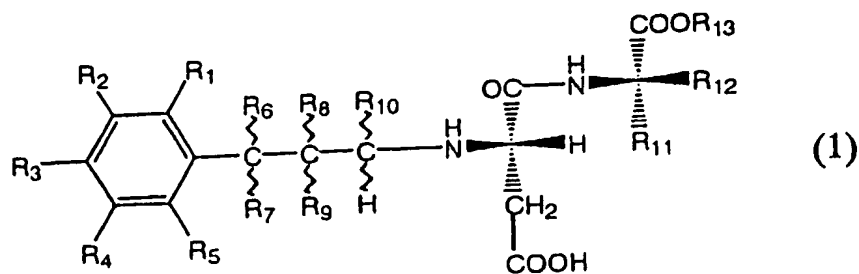
### 発明の課題

本発明の課題は、安全性に優れ、上記N-[N-(3, 3-ジメチルブチル)-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルと同等又はこれ以上の甘味度を有する新規N-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体及びこれを有効成分として含有する低カロリー甘味剤等を提供することにある。

### 発明の開示

本発明者等は、前記課題を解決すべく、フェニル基上に種々の置換基を有しか

つ主鎖上に1から4個のアルキル置換基を有する、3-フェニルプロピオンアルデヒド誘導体、シンナムアルデヒド誘導体又は(2-フェニルエチル)アルキルケトン誘導体等を用い、還元的アルキル化反応により、アスパルテーム及びアスパルテーム誘導体(アスパルテームのL-フェニルアラニンメチルエステル部分を他のアミノ酸エステルで置き換えた化合物)を構成するアスパラギン酸の窒素原子上に種々の3-(置換フェニル)プロピル基[例えば3,3-ジアルキル-3-(置換フェニル)プロピル基、又は(RS)-3-アルキル-3-(置換フェニル)プロピル基等]を導入した種々の化合物を合成してそれらの甘味度を調べた。その結果、甘味倍率の点で上記国際特許WO 94/11391号公開公報に記載の甘味度1200倍と報告されているN-[N-[(RS)-3-フェニルプロピル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン1-メチルエステル、甘味度4000倍と報告されているN-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-α-アスパルチル]-L-チロシン1-メチルエステル等は言うに及ばず、甘味度10000倍と報告されているN-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン1-メチルエステルを遙かに上回るものがあり、特に下記一般式(1)で示される化合物が甘味剤として優れていることを見出し、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。即ち本発明は下記一般式(1)で示されるN-アルキルアスパルチルジペプチド誘導体(塩の形態にあるものを含む。)並びにこれを含有する甘味剤及び食品等の製品に存する。



上記式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 及び $R_5$ はそれぞれ相互に独立していて、水素原子、水酸基、炭素数が1から3のアルコキシ基、炭素数が1から3のアルキル

基及び炭素数が2又は3のヒドロキシアルキルオキシ基から選ばれる置換基を、又は $R_1$ と $R_2$ とは、若しくは $R_2$ と $R_3$ とは一緒になってメチレンジオキシ基を、それぞれ表す。

但し、ここで $R_1$ と $R_2$ とが、又は $R_2$ と $R_3$ とが一緒になってメチレンジオキシ基を表す場合、 $R_4$ 、 $R_5$ 、及び一緒にならない場合の $R_1$ 又は $R_3$ はそれぞれ相互に独立していて前記それぞれのために指定又は例示される置換基の何れかを表す。

$R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 及び $R_{10}$ はそれぞれ相互に独立していて、水素原子及び炭素数が1から3のアルキル基から選ばれる置換基を、又は $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 及び $R_{10}$ から選ばれる任意の2つの置換基は一緒になって炭素数が1から5のアルキレン基を、それぞれ表す。

但し、ここで $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 及び $R_{10}$ から選ばれる任意の2つが一緒になって炭素数が1から5のアルキレン基を表す場合、その選ばれた2つ以外の置換基はそれぞれ相互に独立していて前記それぞれのために指定又は例示される置換基の何れかを表す。

上記一般式(1)中、波線で表される結合は、一重結合であり、結合の方向に制限はない。

$R_6$ と $R_7$ とが、若しくは $R_8$ と $R_9$ とが異なる置換基を表す場合、又は $R_{10}$ が水素原子以外の置換基を表す場合、 $R_6$ と $R_7$ とが結合する炭素原子、 $R_8$ と $R_9$ とが結合する炭素原子、及び $R_{10}$ が結合する炭素原子の立体配置には制限がない(例えば、それぞれ独立して(R)、(S)、(RS)等)。

$R_{11}$ は水素原子、ベンジル基、p-ヒドロキシベンジル基、シクロヘキシルメチル基、フェニル基、シクロヘキシル基、フェニルエチル基及びシクロヘキシルエチル基から選ばれる置換基を、 $R_{12}$ は水素原子及び炭素数が1から3のアルキル基から選ばれる置換基を、及び $R_{13}$ は炭素数が1から4のアルキル基から選ばれる置換基を、それぞれ表す。

但し、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 及び $R_{10}$ の全てが同時に水素原子を表す誘導体、 $R_6$ がメチル基を、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が同時に水素原子を、 $R_{11}$ がベンジル基又はp-ヒドロキシベンジル基を、それぞれ

表す誘導体、並びに $R_2$ がメトキシ基を、 $R_3$ が水酸基を、 $R_{10}$ がメチル基を、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 及び $R_9$ が同時に水素原子を、 $R_{11}$ がベンジル基又はp-ヒドロキシベンジル基を、それぞれ表す誘導体は除かれる。

### 実施の形態

本発明の新規N-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体には上記一般式(1)で示される化合物が含まれ、更にその塩の形態にあるものが含まれる。上記誘導体を構成するアミノ酸のうち、アスパラギン酸はL-体であるが、その他のアミノ酸は、L-体であってもD-体であってもよい。

本発明の化合物には、好ましい形態として下記の化合物が含まれる。

[1] 上記一般式(1)で示される化合物。

但し、上記一般式(1)において、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 及び $R_5$ はそれぞれ相互に独立していて、水素原子(H)、水酸基(OH)、炭素数が1から3のアルコキシ基( $\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 等)、炭素数が1から3のアルキル基( $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 等)、炭素数が2又は3のヒドロキシアルキルオキシ基( $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 等)から選ばれる置換基、又は $R_1$ と $R_2$ とは、若しくは $R_2$ と $R_3$ とは一緒になってメチレンジオキシ基( $\text{OCH}_2\text{O}$ )である。

但し、ここで $R_1$ と $R_2$ とが、又は $R_2$ と $R_3$ とが一緒になってメチレンジオキシ基である場合、 $R_4$ 、 $R_5$ 、及び一緒にならない場合の $R_1$ 又は $R_3$ はそれぞれ相互に独立していて前記それぞれのために指定又は例示される置換基の何れかである。

$R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 及び $R_{10}$ はそれぞれ相互に独立していて、水素原子及び炭素数が1から3のアルキル基から選ばれる置換基であるか、又は $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 及び $R_{10}$ から選ばれる任意の2つの置換基は一緒になって炭素数が1から5のアルキレン基( $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 等)である。

但し、ここで $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 及び $R_{10}$ から選ばれる任意の2つが一緒になって炭素数1から5のアルキレン基である場合、その選ばれた2つ以外の置換基はそれぞれ相互に独立していて前記それぞれのために指定又は例示される置換基

である。

上記一般式(1)中、波線で表される結合は、一重結合であり、結合の方向に制限はない。

$R_6$ と $R_7$ とが、若しくは $R_8$ と $R_9$ とが異なる置換基である場合、又は $R_{10}$ が水素原子以外の置換基である場合、 $R_6$ と $R_7$ とが結合する炭素原子、 $R_8$ と $R_9$ とが結合する炭素原子、及び $R_{10}$ が結合する炭素原子の立体配置に制限はなく、(R)、(S)、(RS)等の何れでもよい。

$R_{11}$ は水素原子、ベンジル基( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ )、p-ヒドロキシベンジル基( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{p}-\text{OH}$ )、シクロヘキシルメチル基( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$ )、フェニル基( $\text{C}_6\text{H}_5$ )、シクロヘキシル基( $\text{C}_6\text{H}_{11}$ )、フェニルエチル基( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ )及びシクロヘキシルエチル基( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$ )から選ばれる置換基であり、 $R_{12}$ は水素原子及び炭素数が1から3のアルキル基から選ばれる置換基であり、 $R_{13}$ は炭素数が1から4のアルキル基から選ばれる置換基である。

但し、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 及び $R_{10}$ の全てが同時に水素原子である化合物、 $R_6$ がメチル基であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が同時に水素原子であり、 $R_{11}$ がベンジル基又はp-ヒドロキシベンジル基である化合物、並びに $R_2$ がメトキシ基であり、 $R_3$ が水酸基であり、 $R_{10}$ がメチル基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 及び $R_9$ が同時に水素原子であり、 $R_{11}$ がベンジル基又はp-ヒドロキシベンジル基である化合物は除かれる。

[2]  $R_6$ がメチル基である上記[1]記載の化合物。

[3]  $R_7$ がメチル基である上記[2]記載の化合物。

[4]  $R_8$ 、 $R_9$ 及び $R_{10}$ が水素原子である上記[3]記載の化合物。

[5]  $R_{10}$ がメチル基である上記[1]～[3]記載の化合物。

[6]  $R_6$ と $R_7$ とが一緒になって炭素数が1から5のアルキレン基である上記[1]記載の化合物。

[7]  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 及び $R_5$ の全てが水素原子である化合物を除く上記[2]記載の化合物。

[8]  $R_6$ がメチル基であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 及び $R_{10}$ が全て水素原子である上記[1]記載の化合物。



[9]  $R_6$  が炭素数 2 又は 3 のアルキル基である上記 [1] 記載の化合物。

[10]  $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$  及び  $R_{10}$  から選ばれる任意の 2 つが一緒になって炭素数が 1 から 5 のアルキレン基である上記 [1] 記載の化合物。

[11]  $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  及び  $R_9$  が全て水素原子であり、 $R_{10}$  がメチル基であり、 $R_2$  が水素原子、水酸基、炭素数が 2 若しくは 3 のアルコキシ基、炭素数が 1 から 3 のアルキル基及び炭素数が 2 若しくは 3 のヒドロキシアルキルオキシ基から選ばれる置換基、又は、 $R_2$  と、 $R_1$  若しくは  $R_3$  の何れかと一緒になってメチレンジオキシ基である上記 [1] 記載の化合物。

[12]  $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  及び  $R_9$  が全て水素原子であり、 $R_{10}$  がメチル基であり、 $R_3$  が水素原子、炭素数が 1 から 3 のアルコキシ基、炭素数が 1 から 3 のアルキル基及び炭素数が 2 若しくは 3 のヒドロキシアルキルオキシ基から選ばれる置換基、又は、 $R_2$  と、 $R_1$  若しくは  $R_3$  と一緒になってメチレンジオキシ基である上記 [1] 記載の化合物。

[13]  $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  及び  $R_9$  が全て水素原子であり、 $R_{10}$  がメチル基であり、 $R_2$  がメトキシ基であり、 $R_3$  が水酸基であり、 $R_{11}$  が水素原子、シクロヘキシルメチル基、フェニル基、シクロヘキシル基、フェニルエチル基 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ) 及びシクロヘキシルエチル基 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$ ) から選ばれる置換基である上記 [1] 記載の化合物。

[14]  $R_6$  及び  $R_7$  が水素原子であり、 $R_{10}$  が炭素数 2 又は 3 のアルキル基である上記 [1] 記載の化合物。

[15]  $R_6$  及び  $R_7$  が水素原子であり、 $R_8$ 、 $R_9$  及び  $R_{10}$  から選ばれる任意の 2 つが一緒になって炭素数が 1 から 5 のアルキレン基である上記 [1] 記載の化合物。

[16]  $R_6$ 、 $R_7$  及び  $R_{10}$  が水素原子であり、 $R_8$  と  $R_9$  のうち少なくとも 1 つが炭素数が 1 から 3 のアルキル基であるか、又は  $R_8$  及び  $R_9$  が一緒になって炭素数が 1 から 5 のアルキレン基である上記 [1] 記載の化合物。

[17]  $R_3$  がメトキシ基であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$  及び  $R_{12}$  が水素原子であり、 $R_6$  及び  $R_{13}$  がメチル基であり、 $R_{11}$  がベンジル基である上記 [1] 記載の化合物。

[18]  $R_2$ が水酸基であり、 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

[19]  $R_2$ がメトキシ基であり、 $R_3$ が水酸基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

[20]  $R_2$ が水酸基であり、 $R_3$ がメトキシ基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

[21]  $R_2$ がメトキシ基であり、 $R_3$ が水酸基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がp-ヒドロキシベンジル基である上記[1]記載の化合物。

[22]  $R_2$ が水酸基であり、 $R_3$ がメトキシ基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がシクロヘキシルメチル基である上記[1]記載の化合物。

[23]  $R_3$ がメトキシ基であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

[24]  $R_3$ が水酸基であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

[25]  $R_2$ がメトキシ基であり、 $R_3$ が水酸基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

[26]  $R_2$ が水酸基であり、 $R_3$ がメトキシ基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

[27]  $R_2$ がメチル基であり、 $R_3$ が水酸基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベ

ンジル基である上記[1]記載の化合物。

[28]  $R_2$ が水酸基であり、 $R_3$ がメトキシ基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_8$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

[29]  $R_1$ が水酸基であり、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

[30]  $R_1$ が水酸基であり、 $R_3$ がメトキシ基であり、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

[31]  $R_1$ が水酸基であり、 $R_3$ がメチル基であり、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

[32]  $R_2$ と $R_3$ とが一緒になってメチレンジオキシ基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

[33]  $R_2$ がメチル基であり、 $R_3$ がメトキシ基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

[34]  $R_2$ がメチル基であり、 $R_3$ が水酸基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

[35]  $R_2$ が水酸基であり、 $R_3$ がメチル基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

[36]  $R_2$ がメトキシ基であり、 $R_3$ が水酸基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ と $R_7$ とが一緒になってテトラメチレン基であり、 $R_{11}$ がベンジル基であり、 $R_{13}$ がメチル基である上記[1]記載の化合物。

[37]  $R_2$ が水酸基であり、 $R_3$ がメトキシ基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 及び $R_7$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基であり、 $R_{13}$ がエチル基である上記[1]記載の化合物。

[38]  $R_2$ 及び $R_3$ が水酸基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

[39]  $R_2$ が水酸基であり、 $R_3$ がメトキシ基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、及び $R_{10}$ が水素原子であり、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

[40]  $R_6$ が結合する炭素原子の立体配置が(R)、(S)及び(RS)の何れかである上記[17]～[22]及び[27]記載の化合物。

[41]  $R_8$ が結合する炭素原子の立体配置が(R)、(S)及び(RS)の何れかである上記[28]記載の化合物。

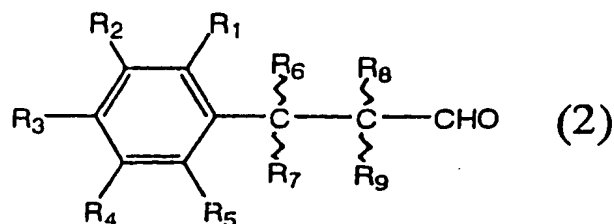
[42]  $R_{10}$ が結合する炭素原子の立体配置が(R)、(S)及び(RS)の何れかである上記[1]記載の化合物。

本発明には、好ましい形態として更に以下の発明も含まれる。

[43] 本発明の前記誘導体を有効成分として含有する甘味剤、甘味が付与された食品その他の製品。更に、この中に甘味剤用の担体又は増量剤を含んでいてもよい。

[44] 甘味が要求される製品（飲食品、医薬品、口内衛生品等）に本発明の誘導体を含有させる（混合、添加）甘味付与方法。

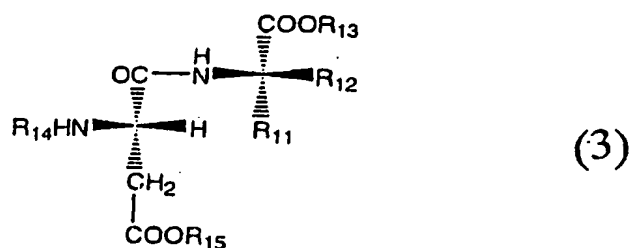
[45] 下記一般式(2)で示されるアルデヒドと、下記一般式(3)で示されるアスパルテーム誘導体とを、還元的アルキル化の条件下で反応させる工程を含む、 $R_{10}$ が水素原子である上記一般式(1)に示される化合物の製造方法。



但し上記一般式(2)中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 及び $R_9$ は上記一般式(1)中の $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 及び $R_9$ と同じ意味を表す。

更に上記一般式(2)中、波線で表される結合は、一重結合であり、結合の方向に制限はない。

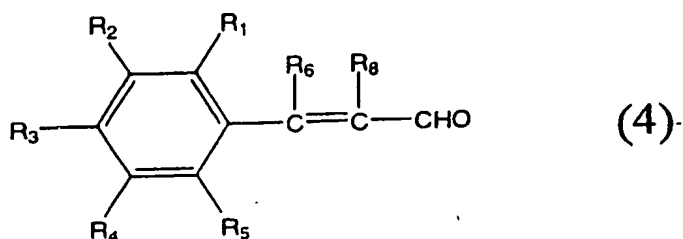
また $R_6$ と $R_7$ とが、又は $R_8$ と $R_9$ とが同一の置換基でない場合、 $R_6$ 及び $R_7$ が、又は $R_8$ 及び $R_9$ が結合する炭素原子の立体配置は特に制限されず、(R)、(S)、及び(RS)等の何れでもよい。



但し上記一般式(3)中、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ は上記一般式(1)中の $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ と同じ意味を表し、 $R_{14}$ は水素原子又は当該還元的アルキル化の条件下で水素原子に変換しうる置換基を、 $R_{15}$ は水素原子又はベンジル基若しくはt-ブチル基等のカルボキシル基の保護に用いることのできる置換基を、それぞれ表す。

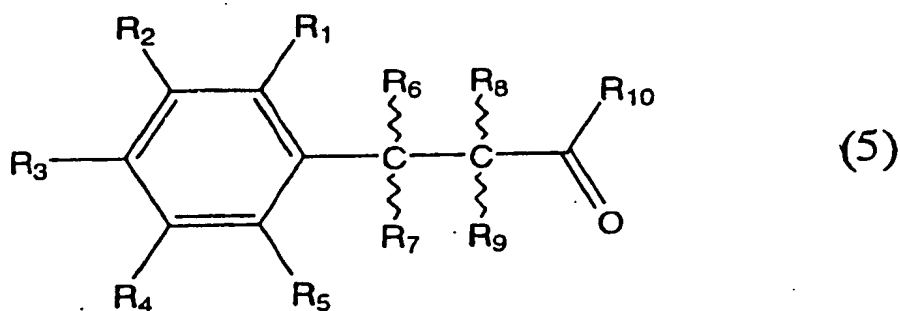
[46] 下記一般式(4)で示されるアルデヒドと、上記一般式(3)で示され

るアスパルテーム誘導体とを、還元的アルキル化の条件下で反応させる工程を含む、 $R_7$ 、 $R_9$  及び  $R_{10}$  が水素原子である上記一般式 (1) に示される化合物の製造方法。



但し上記一般式 (4) 中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  及び  $R_8$  は上記一般式 (1) 中の  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  及び  $R_8$  と同じ意味を表す。

[47] 下記一般式 (5) で示されるアルデヒドと、上記一般式 (3) で示されるアスパルテーム誘導体とを、還元的アルキル化の条件下で反応させる工程を含む、上記一般式 (1) に示される化合物の製造方法。



但し、上記一般式 (5) 中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$  及び  $R_{10}$  は上記一般式 (1) 中の  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$  及び  $R_{10}$  と同じ意味を表す。

更に上記一般式 (5) 中、波線で表される結合は、一重結合であり、結合の方向に制限はない。

また $R_6$ と $R_7$ とが、又は $R_8$ と $R_9$ とが同一の置換基でない場合、 $R_6$ 及び $R_7$ が、又は $R_8$ 及び $R_9$ が結合する炭素原子の立体配置は特に制限されず、(R)、(S)、及び(RS)等の何れでもよい。

上記[45]～[47]記載の製造方法は、当該還元的アルキル化の条件下で反応させる工程を含んでおればよく、更にそれ以外の工程を含むものでもよく、当該還元的アルキル化の条件化で反応させる工程の後に、脱保護のための工程や塩を形成させるための工程等の、それぞれ目的とする化合物を得るための任意の工程を含むものであってもよい。

当該還元的アルキル化の条件下で水素原子に変換しうる置換基としては、ベンジルオキシカルボニル基等の通常そのために使用可能な置換基を当該条件に応じて任意に選択することができる。当該還元的アルキル化の条件には、それ自体公知の又は将来開発される適当な還元条件、例えば金属水素化物等を用いる条件等を適宜選択することができる。

また本発明には好ましい形態として、上記一般式(2)、(4)又は(5)で示されるアルデヒドが水酸基を有するものである場合、その水酸基が適当な保護基(例えばベンジル基)により保護されたアルデヒドを用いた上記[45]～[47]記載の製造方法も含まれる。

本発明の誘導体に含まれる本発明の化合物の塩としては例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アンモニアとのアンモニウム塩、リジン、アルギニン等のアミノ酸との塩、塩酸、硫酸等の無機酸との塩、クエン酸、酢酸等の有機酸との塩及びサッカリン(saccharin)、アセスルフェーム(acesulfame)、シクラミン酸(cyclamic acid)、グリチルリチン酸(glycyrrhizic acid)等の他の甘味剤との塩が挙げられ、これらも前述の通り本発明の誘導体に含まれる。

本発明のN-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体はアスパルテーム或いはアスパルテーム誘導体(アスパルテームのL-フェニルアラニンメチルエステル部分を他のアミノ酸エステルで置き換えた化合物)を、フェニル基上に種々の置換基を持ち、なおかつ主鎖上に1から4個のアルキル置換基を持つ3

ーフェニルプロピオンアルデヒド誘導体、シンナムアルデヒド誘導体或いは（2-フェニルエチル）アルキルケトン誘導体と還元剤（例えば水素／パラジウム炭素触媒）とを用いて還元的にアルキル化することによって容易に合成できる。或いは通常のパプチド合成法（泉屋等 ペプチド合成の基礎と実験：丸善 1985. 1. 20 発行）に従って得ることができるβ位のカルボン酸に保護基を持つアスパルテム誘導体（例えばβ-〇-ベンジル-α-L-アスパルチル-L-アミノ酸メチルエステル）を、上記3-フェニルプロピオンアルデヒド誘導体、シンナムアルデヒド誘導体或いは（2-フェニルエチル）アルキルケトン誘導体と還元剤（例えばNaBH<sub>4</sub>（OAc）<sub>3</sub>H）とを用いて還元的にアルキル化（A. F. Abdel-Magidら Tetrahedron Letters, 31, 5595 (1990)）した後に保護基を除去する方法、或いは必要に応じて不飽和結合を還元剤で飽和する方法によって得ることができるが、本発明の化合物の合成法はこれらに限るものではない。上記3-フェニルプロピオンアルデヒド誘導体、シンナムアルデヒド誘導体或いは（2-フェニルエチル）アルキルケトン誘導体の代わりにこれらのアセタール或いはケタール誘導体等が還元的アルキル化の際のアルデヒド或いはケトン成分として用いられ得ることはもちろんである。

本発明の誘導体、即ち本発明の化合物及びその塩の形態は、官能試験の結果、砂糖に類似した甘味質で強い甘味を持つことが解った。例えばN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの甘味度は約70000倍（対砂糖）、N-[N-[3-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの甘味度は約70000倍（対砂糖）、N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-3-メチルブチル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの甘味度は約60000倍（対砂糖）、N-[N-[(RS)-3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ブチル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの甘味度は約50000倍（対砂糖）であった。また、N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L-α-ア

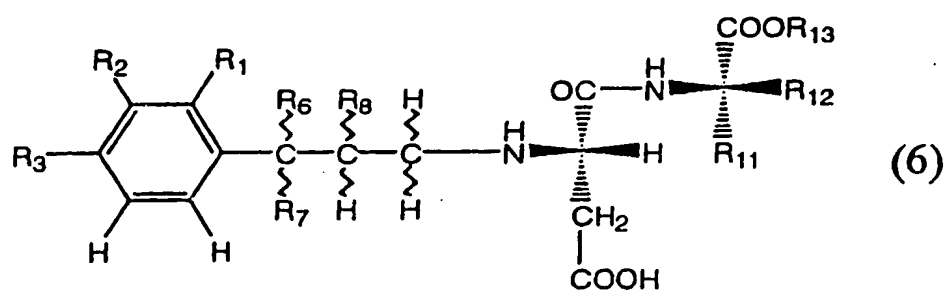


アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルの pH = 3.0 のバ  
 ッファー中、72.0°C における半減期は 34.4 時間であり、N - [N - (3,3 - ジメチルブチル) - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン  
 1 - メチルエステル (同条件で半減期 31.4 時間) とほぼ同等であった。

また、アスパルテーム、N-[N-(3, 3-ジメチルブチル)-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル、N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル、及びN-[N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルのpH=3.0のバッファー中、70.0℃における半減期を測定したところ、それぞれ23.5時間、38.3時間、44.5時間及び43.6時間であった。

合成したいくつかのN-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体（下記一般式（6）で示される。）について構造と官能試験の結果を表1に示す。

表1の結果から明らかなように、本発明の新規誘導体が甘味度において特に優れていることが理解される。



N-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体の構造と甘味倍数

【表 1】

化合物 番号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>12</sub>	R <sub>13</sub>	甘味 倍数 <sup>*)</sup>
1	H	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	16000
2	H	OH	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	12000
3	H	OCH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	30000
4	H	OH	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	50000
5	H	OCH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-OH	H	CH <sub>3</sub>	25000
6	H	OH	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	CH <sub>3</sub>	40000
7	H	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	25000
8	H	H	OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	25000
9	H	OCH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	40000
10	H	OH	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	70000
11	H	CH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	50000
12	H	OH	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	5000
13	OH	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	8000
14	OH	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	20000
15	OH	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	25000
16	H	OCH <sub>2</sub> O		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	30000
17	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	30000
18	H	CH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	70000
19	H	OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	60000
20	H	OCH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	30000
21	H	OH	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	15000
22	H	OH	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40000
23	H	OH	OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	50000

\*) 4% シュクロース水溶液と比較した値

なお、本発明の誘導体（本発明の化合物及びその塩の形態にあるものも含む。）を甘味剤として使用する場合、特別の支障のない限り、他の甘味剤や甘味成分と併用してもよいことはもちろんである。

本発明の誘導体を甘味剤として使用する場合、必要により担体及び／又は増量剤を使用してもよく、例えば従来から知られ、又は使用されている甘味剤用の担体、増量剤等を使用することができる。

本発明の誘導体は甘味剤又は甘味剤成分として使用することができるが、更に甘味の付与を必要とする食品等の製品、例えば菓子、チューインガム、衛生製品、化粧品、薬品及び人以外の動物用製品等の各種製品の甘味剤として使用することができる。更に、本発明の誘導体を含有し甘味が付与された製品の形態として、また甘味の付与を必要とする当該製品に対する甘味付与方法において本発明の誘導体を使用することができ、その使用方法等については、従来法その他公知の方法に従うことができる。

#### 好適な実施の形態

以下、実施例により本発明を詳細に説明する。なお、本発明の範囲は以下の実施例の範囲に限定されるものではない。

なお、NMRスペクトルはVarian Gemini-300 (300MHz) により、MSスペクトルはThermo Quest TSQ700により測定した。

#### (実施例1)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号10) の合成

N-t-ブトキシカルボニル- $\beta$ -O-ベンジル- $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル703mg (1.45ミリモル) に4N-HCl/ジオキサン溶液10mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残滓に5%炭酸水素ナトリウム水溶液50mlを加え、酢酸エチル50mlで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮して、 $\beta$ -O

ーベンジルー $\alpha$ ーLーアスパルチルーLーフェニルアラニン メチルエステル 557 mg (1.45 ミリモル) を粘稠な油状物として得た。

上記 $\beta$ ーOーベンジルー $\alpha$ ーLーアスパルチルーLーフェニルアラニン メチルエステル 557 mg (1.45 ミリモル) をテトラヒドロフラン (THF) 15 ml に溶解し、この溶液を 0℃ に保った。これに、3ー(3ーベンジルオキシー4ーメトキシフェニル)ー3ーメチルブチルアルデヒド 432 mg (1.45 ミリモル)、酢酸 0.083 ml (1.45 ミリモル) 及び NaB(OAc)<sub>3</sub> H<sub>2</sub>O 462 mg (2.18 ミリモル) を加え、0℃ で 1 時間、更に室温で 1 夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 ml を加え、酢酸エチル 50 ml で 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。残滓を分取薄層クロマトグラフィー (PTLC) で精製し、Nー[Nー[3ー(3ーベンジルオキシー4ーメトキシフェニル)ー3ーメチルブチル]ー $\beta$ ーOーベンジルーLー $\alpha$ ーアスパルチル]ーLーフェニルアラニン 1ーメチルエステル 832 mg (1.25 ミリモル) を粘稠な油状物として得た。

上記 Nー[Nー[3ー(3ーベンジルオキシー4ーメトキシフェニル)ー3ーメチルブチル]ー $\beta$ ーOーベンジルーLー $\alpha$ ーアスパルチル]ーLーフェニルアラニン 1ーメチルエステル 832 mg (1.25 ミリモル) をメタノール 25 ml と水 2 ml の混合溶媒に溶解し 10% パラジウム炭素 (50% 含水) 350 mg を加えた。これを水素雰囲気下に室温で 3 時間還元した。触媒を濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。付着した臭いを除くために残滓を PTLC で精製して Nー[Nー[3ー(3ーヒドロキシー4ーメトキシフェニル)ー3ーメチルブチル]ーLー $\alpha$ ーアスパルチル]ーLーフェニルアラニン 1ーメチルエステル 400 mg (0.82 ミリモル) を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.14 (s, 6H), 1.54–1.68 (m, 2H), 2.04–2.22 (m, 3H), 2.24–2.34 (dd, 1H), 2.84–2.94 (dd, 1H), 3.00–3.08 (dd, 1H), 3.31–3.36 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.46–4.55 (m, 1H), 6.60–6.65 (dd, 1H)

), 6.73 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.10-7.28 (m, 5H), 8.45 (d, 1H), 8.75 (brs, 1H)。

ESI-MS 487.3 (MH<sup>+</sup>)

甘味度 (対砂糖) 70000倍

### (実施例2)

N-[N-[3-(4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号7) の合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの代わりに3-(4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率72.2%で固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.17 (s, 6H), 1.62-1.72 (m, 2H), 2.04-2.20 (m, 3H), 2.24-2.34 (dd, 1H), 2.84-2.94 (dd, 1H), 2.95-3.07 (dd, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.46-4.54 (m, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.14-7.28 (m, 7H), 8.43 (d, 1H)。

ESI-MS 471.3 (MH<sup>+</sup>)

甘味度 (対砂糖) 25000倍

### (実施例3)

N-[N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号8) の合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの代わりに3-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラ

ニン 1-メチルエステルを総収率64.5%で固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.15 (s, 6H), 1.58-1.72 (m, 2H), 2.04-2.20 (m, 3H), 2.24-2.34 (dd, 1H), 2.85-2.94 (dd, 1H), 3.00-3.08 (dd, 1H), 3.30-3.36 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.46-4.55 (m, 1H), 6.67 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.10-7.27 (m, 5H), 8.44 (d, 1H), 9.15 (brs, 1H)。

ESI-MS 457.3 ( $\text{MH}^+$ )

甘味度 (対砂糖) 25000倍

#### (実施例4)

N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号9) の合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの代わりに3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率62.2%で固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.17 (s, 6H), 1.63-1.72 (m, 2H), 2.08-2.22 (m, 3H), 2.25-2.33 (dd, 1H), 2.86-2.94 (dd, 1H), 3.00-3.08 (dd, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.47-3.55 (m, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.14-7.27 (m, 5H), 8.46 (d, 1H), 8.70 (brs, 1H)。

ESI-MS 487.3 ( $\text{MH}^+$ )

甘味度 (対砂糖) 40000倍

#### (実施例5)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-( $\alpha$ -メチル)フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号22) の合成

N-t-ブトキシカルボニル- $\beta$ -O-ベンジル- $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン メチルエステルの代わりにN-t-ブトキシカルボニル- $\beta$ -O-ベンジル- $\alpha$ -L-アスパルチル-L-( $\alpha$ -メチル)フェニルアラニン メチルエステルを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-( $\alpha$ -メチル)フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率77.2%で固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.18 (s, 6H), 1.22 (s, 3H), 1.66-1.76 (m, 2H), 2.18-2.38 (m, 4H), 3.00 (d, 1H), 3.19 (d, 1H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.67 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.02-7.06 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 3H), 8.29 (brs, 1H), 8.75 (brs, 1H)。

ESI-MS 501.3 ( $\text{MH}^+$ )

甘味度 (対砂糖) 40000倍

(実施例6)

N-[N-[3-(2-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号13) の合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの代わりに3-(2-ベンジルオキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(2-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率64.5%で固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.26 (s, 6H), 1.84-2.3

0 (m, 6H), 2.88 (dd, 1H), 3.02 (dd, 1H), 3.32  
 - 3.38 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.45-4.54 (m, 1  
 H), 6.68-6.78 (m, 3H), 6.96-7.06 (m, 2H), 7  
 . 12-7.30 (m, 5H), 8.50 (d, 1H), 9.30 (brs, 1  
 H)。

ESI-MS 457.4 (MH<sup>+</sup>)

甘味度 (対砂糖) 8000倍

(実施例7)

N-[N-[3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号14) の合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの代わりに3-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率44.1%で固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.22 (s, 6H), 1.82-2.20 (m, 5H), 2.26 (dd, 1H), 2.88 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.46-4.53 (m, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.14-7.26 (m, 5H), 8.52 (d, 1H), 9.40 (brs, 1H)。

ESI-MS 487.3 (MH<sup>+</sup>)

甘味度 (対砂糖) 20000倍

(実施例8)

N-[N-[3-(2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-3-メチルブチル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号15) の合成



3- (3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) - 3-メチルブチルアルデヒドの代わりに3- (2-ベンジルオキシ-4-メチルフェニル) - 3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN- [N- [3- (2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル) - 3-メチルブチル] - L- $\alpha$ -アスパルチル] - L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率45.1%で固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.23 (s, 6H), 1.82-2.20 (m, 5H), 2.14 (s, 3H), 2.25 (dd, 1H), 2.88 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 4.46-4.54 (m, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.10-7.23 (m, 5H), 8.51 (d, 1H), 9.20 (brs, 1H)。

ESI-MS 471.2 ( $\text{MH}^+$ )

甘味度 (対砂糖) 25000倍

(実施例9)

N- [N- [3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 3-メチルブチル] - L- $\alpha$ -アスパルチル] - L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号16) の合成

3- (3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) - 3-メチルブチルアルデヒドの代わりに3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN- [N- [3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 3-メチルブチル] - L- $\alpha$ -アスパルチル] - L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率69.7%で固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.16 (s, 6H), 1.60-1.70 (m, 2H), 2.05-2.20 (m, 3H), 2.27 (dd, 1H), 2.89 (dd, 1H), 3.03 (dd, 1H), 3.31-3.35 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.46-4.54 (m, 1H), 5.94 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.88 (d,

1H), 7.15-7.28 (m, 5H), 8.44 (d, 1H)。

ESI-MS 485.4 (MH<sup>+</sup>)

甘味度 (対砂糖) 30000倍

(実施例10)

N-[N-[3-(3-メチル-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号17) の合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの代わりに3-(3-メチル-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(3-メチル-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率66.0%で固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.16 (s, 6H), 1.63-1.72 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.08-2.20 (m, 3H), 2.25-2.32 (dd, 1H), 2.85-2.95 (dd, 1H), 3.00-3.06 (dd, 1H), 3.31-3.36 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.47-4.55 (m, 1H), 6.79-6.82 (m, 1H), 7.03-7.06 (m, 2H), 7.15-7.27 (m, 5H), 8.44-8.47 (d, 1H)。

ESI-MS 485.5 (MH<sup>+</sup>)

甘味度 (対砂糖) 30000倍

(実施例11)

N-[N-[3-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号18) の合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの代わりに3-(3-メチル-4-ベンジルオキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(3-

ーメチルー4-ヒドロキシフェニル)ー3-メチルブチル]ーL-α-アスパルチル]ーL-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率63.2%で固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.14 (s, 6H), 1.59-1.68 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.09-2.18 (m, 3H), 2.25 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 3.02 (dd, 1H), 3.30-3.36 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.46-4.54 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.14-6.73 (m, 5H), 8.46 (d, 1H), 9.01 (brs, 1H)。

ESI-MS 471.4 (MH<sup>+</sup>)

甘味度 (対砂糖) 70000倍

(実施例12)

N-[N-[2-[1-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)シクロペンチル]エチル]ーL-α-アスパルチル]ーL-フェニルアラニン 1-メチルエステル(表1 化合物番号20)の合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)ー3-メチルブチルアルデヒドの代わりに2-[1-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)シクロペンチル]アセトアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[2-[1-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)シクロペンチル]エチル]ーL-α-アスパルチル]ーL-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率68.4%で固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.48-1.82 (m, 10H), 2.00-2.16 (m, 3H), 2.24 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.45-4.53 (m, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 7.14-7.28 (m, 5H), 8.44 (d, 1H), 8.70 (brs, 1H)。

ESI-MS 513.4 (MH<sup>+</sup>)

甘味度 (対砂糖) 30000倍

(実施例13)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-エチルエステル (表1 化合物番号21) の合成

N-t-ブトキシカルボニル- $\beta$ -O-ベンジル- $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン メチルエステルの代わりにN-t-ブトキシカルボニル- $\beta$ -O-ベンジル- $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン エチルエステルを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-エチルエステルを総収率56.1%で固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.09-1.13 (m, 9H), 1.58-1.67 (m, 2H), 2.08-2.37 (m, 4H), 2.86-2.93 (dd, 1H), 2.99-3.06 (dd, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.00-4.07 (m, 2H), 4.44-4.51 (m, 1H), 6.62-6.65 (d, 1H), 6.74-6.81 (m, 2H), 7.15-7.27 (m, 5H), 8.46 (d, 1H), 8.78 (brs, 1H)。

ESI-MS 501.3 ( $\text{MH}^+$ )

甘味度 (対砂糖) 15000倍

(実施例14)

N-[N-[(RS)-3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)ブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号3) の合成

実施例1と同様にして得た $\beta$ -O-ベンジル- $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン メチルエステル419mg (1.09ミリモル)をTHF10mlに溶解し、この溶液を0℃に保った。これに、3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテナール308mg (1.09ミリモル)、酢酸0.062ml (1.09ミリモル)及び $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ 345mg (

1. 63ミリモル)を加え、0℃で1時間、更に室温で1夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30mlを加え、酢酸エチル30mlで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。残滓を分取薄層クロマトグラフィー(P TLC)で精製し、N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテニル]-β-O-ベンジル-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル534mg(0.82ミリモル)を粘稠な油状物として得た。

上記N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテニル]-β-O-ベンジル-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル534mg(0.82ミリモル)をメタノール20mlと水1mlの混合溶媒に溶解し10%パラジウム炭素(50%含水)200mgを加えた。これを水素雰囲気下に室温で3時間還元した。触媒を濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。付着した臭いを除くために残滓をP TLCで精製してN-[N-[(RS)-3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)ブチル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル269mg(0.57ミリモル)を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.10 (2d, 3H), 1.50-1.60 (m, 2H), 2.10-2.40 (m, 4H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.85-2.95 (m, 1H), 3.03-3.09 (dd, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.60 (s, 1.5H), 3.61 (s, 1.5H), 3.74 (s, 1.5H), 3.75 (s, 1.5H), 4.50-4.60 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.15-7.30 (m, 5H), 8.50 (brd, 1H), 8.70 (brs, 1H)。

ESI-MS 473.3 (MH<sup>+</sup>)

甘味度(対砂糖) 30000倍

(実施例15)

N-[N-[(RS)-3-(4-メトキシフェニル)ブチル]-L-α-アス

・ パルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号1-  
 ) の合成

3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテナールの代わ  
 りに3-(4-メトキシフェニル)-2-ブテナールを用いる以外は実施例14  
 と同様にしてN-[N-[(RS)-3-(4-メトキシフェニル)ブチル]-  
 L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率  
 37.3%で固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.09 (d, 1.5H), 1.11 (d  
 , 1.5H), 1.54 (m, 2H), 2.17-2.23 (m, 3H), 2.  
 28-2.38 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.85-2.95 (m  
 , 1H), 3.02-3.10 (dd, 1H), 3.60 (s, 1.5H), 3  
 .61 (s, 1.5H), 3.70 (s, 3H), 4.54 (m, 1H), 6.  
 83 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.18-7.28 (m, 5H)

ESI-MS 457.3 ( $\text{MH}^+$ )

甘味度 (対砂糖) 16000倍

(実施例16)

N-[N-[(RS)-3-(3-ヒドロキシフェニル)ブチル]-L- $\alpha$ -ア  
 スパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号  
 2) の合成

3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテナールの代わ  
 りに3-(3-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテナールを用いる以外は実施  
 例14と同様にしてN-[N-[(RS)-3-(3-ヒドロキシフェニル)ブ  
 チル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル  
 を総収率31.1%で固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.09 (m, 3H), 1.55 (m, 2  
 H), 2.10-2.24 (m, 3H), 2.26-2.34 (dd, 1H),  
 2.58 (m, 1H), 2.85-2.98 (m, 1H), 3.01-3.10  
 (dd, 1H), 3.60 (s, 1.5H), 3.61 (s, 1.5H), 4.

5.3 (m, 1H), 6.55-6.62 (m, 3H), 7.05 (t, 1H), 7.16-7.30 (m, 5H), 8.47 (m, 1H), 8.75 (brs, 1H).

ESI-MS 443.2 (MH<sup>+</sup>)

甘味度 (対砂糖) 12000倍

(実施例17)

N-[N-[ (RS) -3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) ブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号4) の合成

3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテナールの代わりに3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-ブテナールを用いる以外は実施例14と同様にしてN-[N-[ (RS) -3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) ブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率38.8%で固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.08 (m, 3H), 1.53 (m, 2H), 2.13-2.21 (m, 3H), 2.28 (dd, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.86-3.00 (m, 1H), 3.02-3.12 (dd, 1H), 3.29-3.40 (m, 1H), 3.60 (s, 1.5H), 3.61 (s, 1.5H), 3.71 (s, 3H), 4.53 (m, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.15-7.26 (m, 5H), 8.46 (m, 1H), 8.75 (brs, 1H).

ESI-MS 473.3 (MH<sup>+</sup>)

甘味度 (対砂糖) 50000倍

(実施例18)

N-[N-[3-( (RS) -3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) ブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-3-シクロヘキシル-L-アラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号6) の合成

N-t-ブトキシカルボニル- $\beta$ -O-ベンジル- $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン メチルエステルの代わりにN-t-ブトキシカルボニル-

$\beta$ -O-ベンジル- $\alpha$ -L-アスパルチル-3-シクロヘキシル-L-アラニン-メチルエステルを、3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテナールの代わりに3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-ブテナールを用いる以外は実施例14と同様にしてN-[N-[(RS)-3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-3-シクロヘキシル-L-アラニン 1-メチルエステルを総収率41.7%で固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.75-1.34 (m, 5H), 1.11 (d, 3H), 1.50-1.70 (m, 10H), 2.18-2.28 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 1H), 3.27-3.36 (m, 1H), 3.60 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 6.53-6.60 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.80 (brs, 1H)。

ESI-MS 479.4 ( $\text{MH}^+$ )

甘味度 (対砂糖) 40000倍

#### (実施例19)

N-[N-[(RS)-3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)ブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-チロシン 1-メチルエステル (表1 化合物番号5) の合成

N-t-ブトキシカルボニル- $\beta$ -O-ベンジル- $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン メチルエステルの代わりにN-t-ブトキシカルボニル- $\beta$ -O-ベンジル- $\alpha$ -L-アスパルチル-L-チロシン メチルエステルを用いる以外は実施例14と同様にしてN-[N-[(RS)-3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)ブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-チロシン 1-メチルエステルを総収率37.5%で固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.10 (d, 3H), 1.55 (m, 2H), 2.16-2.41 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.70-2.82 (m, 1H), 2.85-2.95 (dd, 1H), 3.58 (s, 3H)



), 3.78 (s, 3H), 4.43 (m, 1H), 6.53-6.75 (m, 5H), 6.96 (d, 2H), 8.49 (brd, 1H), 8.75 (brs, 1H), 9.80 (brs, 1H)。

ESI-MS 489.3 (MH<sup>+</sup>)

甘味度 (対砂糖) 25000倍

(実施例20)

N-[N-[ (RS) -3-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル) ブチル] -L- $\alpha$ -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号11) の合成

3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル) -2-ブテナールの代わりに3-(3-メチル-4-ベンジルオキシフェニル) -2-ブテナールを用いる以外は実施例14と同様にしてN-[N-[ (RS) -3-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル) ブチル] -L- $\alpha$ -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率19.7%で固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.06-1.09 (m, 3H), 1.49-1.54 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.11-2.20 (m, 3H), 2.17-2.33 (m, 1H), 2.85-2.95 (m, 2H), 3.05-3.09 (m, 1H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 4.50-4.55 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.16-7.28 (m, 5H), 8.47-8.50 (m, 1H), 9.02 (brs, 1H)。

ESI-MS 457.2 (MH<sup>+</sup>)

甘味度 (対砂糖) 50000倍

(実施例21)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) - (RS) -2-メチルプロピル] -L- $\alpha$ -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号12) の合成

3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル) -2-ブテナールの代わりに3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) -2-メチル-2-ブ

ロペナールを用いる以外は実施例 14 と同様にして N- [N- [3- (3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) - (RS) - 2-メチルプロピル] - L- $\alpha$ -アスパルチル] - L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率 45.6% で固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.68-0.85 (m, 3H), 1.65-1.82 (m, 1H), 2.08-2.37 (m, 2H), 2.27-2.30 (d, 4H), 2.94-3.10 (m, 2H), 3.43-3.45 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.48-4.59 (m, 1H), 6.49-6.59 (m, 2H), 6.77-6.80 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 5H), 8.57-8.58 (m, 1H), 8.92 (brs, 1H)。

ESI-MS 473.4 (MH $^+$ )

甘味度 (対砂糖) 5000 倍

(実施例 22)

N- [N- [3- (3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル) - 3-メチルブチル] - L- $\alpha$ -アスパルチル] - L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表 1 化合物番号 19) の合成

3- [(3-ベンジルオキシ-4-メチル) フェニル] - 3-メチルブチルアルデヒド 274 mg (0.97 ミリモル)、アスパルテーム 353 mg (1.2 ミリモル) 及び 10% パラジウム炭素 (50% 含水) 100 mg をメタノール 7 ml に加え、これを水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。触媒を濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (PTLC) で精製して N- [N- [3- (3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル) - 3-メチルブチル] - L- $\alpha$ -アスパルチル] - L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 299 mg (0.64 ミリモル, 65.5%) を固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.14 (s, 6H), 1.58-1.70 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.07-2.42 (m, 4H), 2.89 (dd, 1H), 3.03 (dd, 1H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.46-4.54 (m, 1H), 6.60 (d

, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.15-7.30 (m, 5H), 8.46 (brs, 1H), 9.08 (brs, 1H)。

ESI-MS 471.3 (MH<sup>+</sup>)

甘味度 (対砂糖) 60000倍

(実施例23)

N-[N-[3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号23) の合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの代わりに3-(3,4-ジベンジルオキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にして、N-[N-[3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率76.5%で固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.14 (s, 6H), 1.76-1.93 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.73-2.80 (m, 2H), 2.91 (dd, 1H), 3.06 (dd, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.45-4.55 (m, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.64-6.70 (m, 2H), 7.15-7.30 (m, 5H), 8.73 (brs, 1H), 8.80 (brs, 1H), 9.09 (brs, 1H)。

ESI-MS 473.3 (MH<sup>+</sup>)

甘味度 (対砂糖) 50000倍

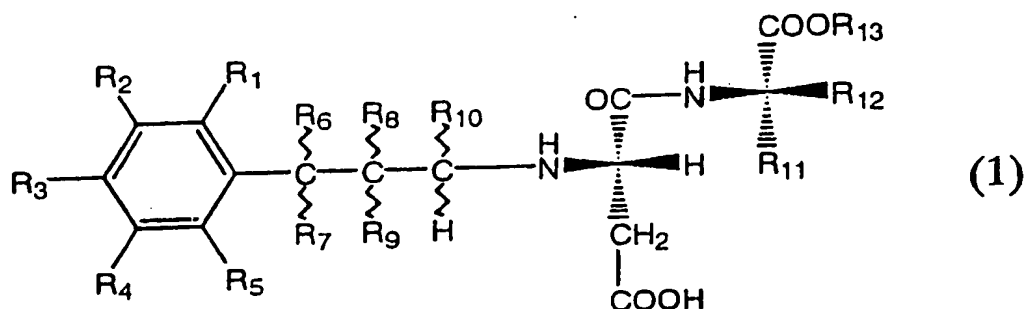
### 発明の効果

本発明の新規N-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体は、低カロリーで、従来の甘味剤と比較して特に甘味度に優れた性質を有する。本発明により甘味剤として優れた性質を有する新規化学物質を提供することができる。従って、この新規誘導体を甘味剤として使用できる外に、甘味を要求する飲料、食品

等の製品に甘味を付与することも可能である。

## 請求の範囲

1. 下記一般式(1)で示されるN-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体(塩の形態にあるものを含む。)



上記一般式(1)中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 及び $R_5$ はそれぞれ相互に独立して、水素原子、水酸基、炭素数が1から3のアルコキシ基、炭素数が1から3のアルキル基及び炭素数が2又は3のヒドロキシアルキルオキシ基から選ばれる置換基を、又は $R_1$ と $R_2$ とは、若しくは $R_2$ と $R_3$ とは一緒になってメチレンジオキシ基を、それぞれ表す。

但し、ここで $R_1$ と $R_2$ とが、又は $R_2$ と $R_3$ とが一緒になってメチレンジオキシ基を表す場合、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び一緒にならない場合の $R_1$ 又は $R_3$ はそれぞれ相互に独立して前記置換基の何れかを表す。

$R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 及び $R_{10}$ はそれぞれ相互に独立して、水素原子及び炭素数が1から3のアルキル基から選ばれる置換基を、又は $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 及び $R_{10}$ から選ばれる任意の2つの置換基は一緒になって炭素数が1から5のアルキレン基を、それぞれ表す。

但し、ここで $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 及び $R_{10}$ から選ばれる任意の2つが一緒になって炭素数1から5のアルキレン基を表す場合、その選ばれた2つ以外の置換基はそれぞれ相互に独立して前記置換基の何れかを表す。

$R_{11}$ は水素原子、ベンジル基、p-ヒドロキシベンジル基、シクロヘキシルメ

チル基、フェニル基、シクロヘキシル基、フェニルエチル基及びシクロヘキシルエチル基から選ばれる置換基を、 $R_{12}$ は水素原子及び炭素数が1から3のアルキル基から選ばれる置換基を、及び $R_{13}$ は炭素数が1から4のアルキル基から選ばれる置換基を、それぞれ表す。

但し、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 及び $R_{10}$ の全てが同時に水素原子を表す誘導体、 $R_6$ がメチル基を、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が同時に水素原子を、 $R_{11}$ がベンジル基又はp-ヒドロキシベンジル基をそれぞれ表す誘導体、並びに $R_2$ がメトキシ基を、 $R_3$ が水酸基を、 $R_{10}$ がメチル基を、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 及び $R_9$ が同時に水素原子を、 $R_{11}$ がベンジル基又はp-ヒドロキシベンジル基を、それぞれ表す誘導体は除かれる。

2. 式中、 $R_3$ がメトキシ基であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

3. 式中、 $R_2$ が水酸基であり、 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

4. 式中、 $R_2$ がメトキシ基であり、 $R_3$ が水酸基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

5. 式中、 $R_2$ が水酸基であり、 $R_3$ がメトキシ基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

6. 式中、 $R_2$ がメトキシ基であり、 $R_3$ が水酸基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり

、 $R_{11}$ がp-ヒドロキシベンジル基である請求項1記載の誘導体。

7. 式中、 $R_2$ が水酸基であり、 $R_3$ がメトキシ基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がシクロヘキシルメチル基である請求項1記載の誘導体。

8. 式中、 $R_3$ がメトキシ基であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

9. 式中、 $R_3$ が水酸基であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

10. 式中、 $R_2$ がメトキシ基であり、 $R_3$ が水酸基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

11. 式中、 $R_2$ が水酸基であり、 $R_3$ がメトキシ基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

12. 式中、 $R_2$ がメチル基であり、 $R_3$ が水酸基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

13. 式中、 $R_2$ が水酸基であり、 $R_3$ がメトキシ基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_8$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

14. 式中、 $R_1$ が水酸基であり、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

15. 式中、 $R_1$ が水酸基であり、 $R_3$ がメトキシ基であり、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

16. 式中、 $R_1$ が水酸基であり、 $R_3$ がメチル基であり、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

17. 式中、 $R_2$ と $R_3$ とが一緒になってメチレンジオキシ基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

18. 式中、 $R_2$ がメチル基であり、 $R_3$ がメトキシ基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

19. 式中、 $R_2$ がメチル基であり、 $R_3$ が水酸基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

20. 式中、 $R_2$ が水酸基であり、 $R_3$ がメチル基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である請求項1記載の誘導体。



21. 式中、 $R_2$ がメトキシ基であり、 $R_3$ が水酸基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ と $R_7$ とが一緒になってテトラメチレン基であり、 $R_{11}$ がベンジル基であり、 $R_{13}$ がメチル基である請求項1記載の誘導体。

22. 式中、 $R_2$ が水酸基であり、 $R_3$ がメトキシ基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 及び $R_7$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基であり、 $R_{13}$ がエチル基である請求項1記載の誘導体。

23. 式中、 $R_2$ が水酸基であり、 $R_3$ がメトキシ基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、及び $R_{10}$ が水素原子であり、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

24. 式中、 $R_2$ 及び $R_3$ が水酸基であり、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_{13}$ がメチル基であり、 $R_{11}$ がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

25. 式中、 $R_6$ と $R_7$ の置換基が異なる場合、 $R_6$ が結合する炭素原子の立体配置が(R)、(S)及び(RS)の何れかである請求項1～7及び12何れか記載の誘導体。

26. 式中、 $R_8$ と $R_9$ の置換基が異なる場合、 $R_8$ が結合する炭素原子の立体配置が(R)、(S)及び(RS)の何れかである請求項1及び13何れか記載の誘導体。

27. 式中、 $R_{10}$ が水素原子以外の置換基である場合、 $R_{10}$ が結合する炭素原子の立体配置が(R)、(S)及び(RS)の何れかである請求項1記載の誘導体。

28. 請求項 1 記載の誘導体を有効成分として含有することを特徴とする甘味剤又は甘味が付与された食品その他の製品。

更に、甘味剤用の担体又は増量剤を含んでいてもよい。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04977 -

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>6</sup> C07K 5/075, A23L 1/236

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>6</sup> C07K 5/075, A23L 1/236

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CA (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E, A	WO, 99/52937, A1 (AJINOMOTO CO., INC.), 21 October, 1999 (21.10.99) (Family: none)	1-28
A	JP, 8-503206, A (Nofre Claude), 09 April, 1996 (09.04.96) & FR, 2697844, A & WO, 94/11391, A1 & AU, 9454681, A & ZA, 9308430, A & FI, 9405451, A & NO, 9405090, A & SK, 9401586, A3 & EP, 669935, A1 & CZ, 9403319, A & TW, 260673, A & AU, 664663, A & US, 5480668, A & NZ, 257870, A & EP, 669935, B1 & DE, 69303032, E & ES, 2091114, T3 & CN, 1090571, A & HU, 72192, T & RO, 112621, B1 & IL, 107551, A & RU, 2107071, C1 & BR, 2107071, A3 & MX, 186255, B	1-28

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
02 December, 1999 (02.12.99)

Date of mailing of the international search report  
14 December, 1999 (14.12.99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/04977

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> C07K 5/075, A23L 1/236

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> C07K 5/075, A23L 1/236

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
E, A	WO, 99/52937, A1 (味の素株式会社) 21. 10月. 1999 (21. 10. 99) (ファミリーなし)	1-28
A	JP, 8-503206, A (ノフル クロート) 9. 4月. 1996 (09. 04. 96) & FR, 2697844, A & WO, 94/11391, A1 & AU, 9454681, A & ZA, 9308430, A & FI, 9405451, A & NO, 9405090, A & SK, 9401586, A3 & EP, 669935, A1 & CZ, 9403319, A & TW, 260673, A & AU, 664663, A & US, 5480668, A & NZ, 257870, A & EP, 669935, B1 & DE, 69303032, E & ES, 2091114, T 3 & CN, 1090571, A & HU, 72192, T & RO, 112621, B1 & IL, 107551, A & RU, 2107071, C1 & BR, 2107071, A3 & MX, 186255, B	1-28

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02. 12. 99

国際調査報告の発送日

14. 12. 99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高畑 栄二



4 B

9281

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

(h)

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P2615PCT-AJ	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP99/04977	International filing date (day/month/year) 10 September 1999 (10.09.99)	Priority date (day/month/year) 18 September 1998 (18.09.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K 5/075, A23L 1/236		
Applicant AJINOMOTO CO., INC.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 23 February 2000 (23.02.00)	Date of completion of this report 15 March 2000 (15.03.2000)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/04977

**I. Basis of the report****1. With regard to the elements of the international application:\***

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

**2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.**

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

**3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:**

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

**4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:**

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

**5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\***

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/04977

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;  
citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-28	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-28	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-28	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

The inventions described in claims 1 through 28 are not described in any of the documents cited in the ISR nor in any of the documents considered relevant to the inventions, nor are they obvious to a party skilled in the art.